

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ketepeng Cina (*Cassia alata*)

2.1.1. Deskripsi tanaman

Tanaman ini berasal dari daerah tropik Amerika dan menyebar dari Afrika hingga Asia khususnya Indonesia. Di Indonesia ketepeng cina memiliki beberapa nama daerah, antara lain ketepeng kebo (Jawa), ketepeng badak (Sunda), sajamera (Halmahera), kupang-kupang (Ternate), gelinggang gajah (Sumatra), Gelinggang (Kalimantan) (Duke, 2015; Hidayat, 2012)

2.1.2. Taksonomi

Klasifikasi tumbuhan ketepeng cina sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (Berkeping dua/dikotil)
Sub kelas	: <i>Hamamelidae</i>
Ordo	: <i>Caesalpinales</i> ,
Famili	: <i>Caesalpinaceae</i> ,
Genus	: <i>Cassia</i> ,
Spesies	: <i>Cassia alata</i> L.

(Duke, 2015; Stuart, 2016)

2.1.3. Morfologi

Tumbuhan ketepeng cina termasuk tumbuhan dikotil yang mempunyai sistem perakaran tunggang, yaitu memperlihatkan akar pokoknya yang bercabang-cabang menjadi akar yang lebih kecil dan berbentuk kerucut panjang yang terus tumbuh lurus ke arah bawah. Sistem perakaran tunggang ini umumnya berfungsi untuk memperluas bidang penyerapan dan memperkuat tegaknya batang. Jika dilihat dari batangnya, tumbuhan ketepeng cina merupakan tumbuhan berkayu dengan ketinggian \pm 3 meter, bentuk batang bulat dan mempunyai sistem percabangan simpodial. (Stuart, 2016)



Gambar 2. 1 Daun dan Bunga Tumbuhan Ketepeng Cina
(Sumber Data Primer, 2016)

Bentuk Bunga dan Daun Ketepeng Cina berbentuk jorong sampai bulat telur sungsang, merupakan daun majemuk menyirip genap yang berpasangpasangan sebanyak 5 – 12 baris, mempunyai anak daun yang kaku dengan panjang 5 – 15 cm, lebar 2,5 – 9 cm, ujung daunnya tumpul dengan

pangkal daun runcing serta tepi daun rata. Pertulangan daunnya menyirip dengan tangkai anak daun yang pendek dengan panjang ± 2 cm dan berwarna hijau. (Stuart, 2016)

Bunga ketepeng cina merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam tandan panjang dan tegak yang terletak di ujung-ujung cabangnya dengan mahkota bunganya yang berwarna kuning cerah. Buah Ketepeng cina berupa polong-polongan yang gepeng panjang persegi empat dengan panjang ± 18 cm dan lebar $\pm 2,5$ cm berwarna hitam. (Stuart, 2016)

Di samping itu, buah Ketepeng cina juga mempunyai bentukan seperti sayap pada kedua sisinya dengan panjang 10 – 20 mm dan lebar 12 – 15 mm. Jika buah tersebut masak, maka pada kedua sisinya akan membuka atau pecah sehingga biji yang terdapat di dalam polong akan terlempar keluar. Biji yang dimiliki ketepeng cina (*Cassia alata* L.) berbentuk segitiga lancip dan berbentuk pipih yang berjumlah 50 – 70 biji pada setiap polongnya. (Stuart, 2016)

2.1.4. Kandungan kimia daun Ketepeng cina

Dalam daun ketepeng cina mengandung flavonoid, saponin, tanin, alkaloid dan senyawa antrakuinon (rein aloemodina, rein aloe-emodina-diantron, aloe emodina dan asam krisofanat (*dihidroksimetilantrakuinon*)). (Bahi et. al, 2014)

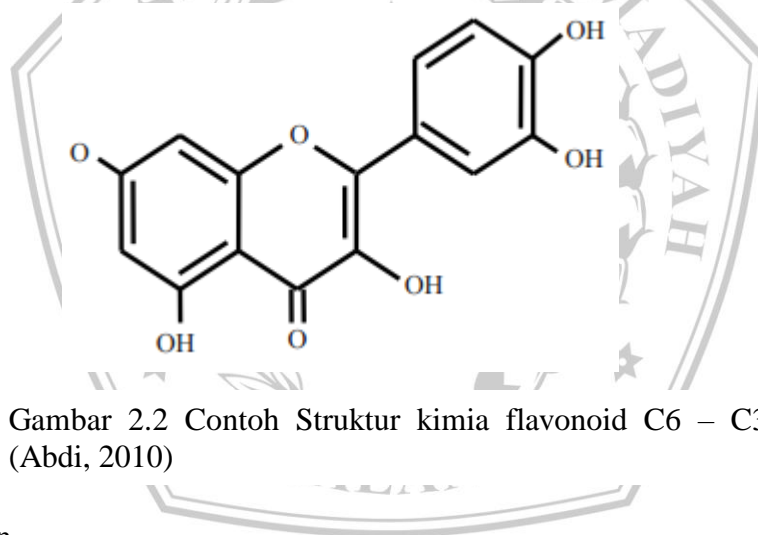
Tabel 2.1. Kandungan fitokima 570g daun ketepeng cina dalam persentase

<i>Alkaloid</i>	<i>Flavonoid</i>	<i>Saponin</i>	<i>Tanin</i>	<i>Phenol</i>	<i>Oxalate</i>	<i>Phytate</i>
1,14 $\pm 0,12$	0,36 $\pm 0,02$	1,14 $\pm 0,12$	0,34 $\pm 0,02$	0,28 $\pm 0,01$	0,26 $\pm 0,02$	0,34 $\pm 0,02$

Angka representasi S.E.M n=3
(Chisom , 2013)

a. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar luas di tanaman dan mempunyai banyak fungsi. Flavin memberikan warna kuning atau jingga, antosianin memberikan warna merah, ungu atau biru, yaitu semua warna yang terdapat pada pelangi kecuali warna hijau. Flavonoid terdiri dari beberapa golongan utama yaitu berupa antosianin, flavon, flavonol, isoflavon, dll. Sedangkan, Flavonoid pada daun ketepeng cina dalam satu gram bubuk yaitu 26.8633 mg/mL dengan jenis *3,5,7,4-tetrahydroxy flavone* dan *2,5,7,4-tetrahydroxy isoflavone* (Grotewold, 2006; Rahman, 2008).



Gambar 2.2 Contoh Struktur kimia flavonoid C6 – C3 C6 (Abdi, 2010)

b. Tanin

Tanin merupakan golongan senyawa aktif tumbuhan yang bersifat fenol mempunyai rasa sepat. Secara kimia tanin dibagi menjadi dua golongan, yaitu tanin terkondensasi atau tannin katekin dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi terdapat dalam tanaman paku-pakuan, gymnospermae dan angiospermae, terutama pada jenis tumbuh-tumbuhan berkayu dan berkeping dua. Tanin merupakan komponen zat organik derivat

polimer glikosida yang terdapat dalam bermacam-macam tumbuhan, terutama tumbuhan berkeping dua (dikotil). Monomer tanin adalah digallic acid dan D-glukosa. Ekstrak tanin terdiri dari campuran senyawa polifenol yang sangat kompleks dan biasanya tergabung dengan karbohidrat rendah. Oleh karena adanya gugus fenol, maka tanin akan dapat berkondensasi dengan formaldehida. Tanin terkondensasi reaktif terhadap formaldehida dan senyawa logam sehingga mampu membentuk produk kondensasi. (Kumari, 2012)

c. Saponin

Saponin adalah salah satu golongan senyawa glikosida yang mempunyai struktur steroid dan triterpenoid mempunyai sifat-sifat khas dapat membentuk larutan koloidal dalam air dan membuih bila dikocok. Saponin berdasarkan struktur aglikon-nya (sapogeninnya), saponin dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu tipe steroid dan tipe triterpenoid. Kedua senyawa ini memiliki hubungan glikosidik pada atom C-3 dan memiliki asal usul biogenetika yang sama lewat *asam mevalonat* dan satuan-satuan isoprenoid. (Koneri, 2014)

2.2. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah sebuah penyakit kompleks dan kronis yang memerlukan perawatan medis terus-menerus dengan berbagai usaha untuk mengendalikan kadar glukosa darah pasien dan komplikasi penyakit yang diakibatkan. (*American Diabetes Association* , 2016)

Gambaran terpenting pada DM adalah gangguan toleransi glukosa. Hal ini dapat terungkap dengan uji toleransi glukosa oral. Kadar glukosa

darah pada orang normal yang telah puasa semalam, dan kemudian beberapa setelah pemberian glukosa per oral. hanya sedikit meningkat dan respon insulin oleh pankreas berlangsung cepat yang memastikan pulihnya kadar ke tingkat normoglikemik dalam satu jam. Pada pengidap diabetes, glukosa darah meningkat ke kadar yang terlalu tinggi secara berkepanjangan (Robbins et al., 2007).

Faktor penyebab DM antara lain pola makan, pola hidup, dan faktor herediter. Faktor herediter sering juga menyebabkan timbulnya diabetes melalui peningkatan kerentanan sel-sel beta terhadap penghancuran oleh virus atau mempermudah perkembangan antibodi autoimun melalui sel-sel beta sehingga mengarah pada penghancuran sel-sel beta. Selain itu obesitas juga merupakan salah satu penyebab terjadinya DM karena obesitas dapat menurunkan jumlah reseptor insulin di dalam sel target insulin di seluruh tubuh, sehingga membuat jumlah insulin yang tersedia kurang efektif dalam meningkatkan efek metabolik insulin yang biasa. Seiring bertambahnya umur, maka intoleransi terhadap glukosa juga meningkat. Hal ini dikarenakan pada usia lanjut sering terjadi obesitas, aktivitas fisik yang kurang, berkurangnya massa otot, penyakit penyerta dan penggunaan obat-obatan sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan resistensi insulin. Sedangkan penyebab diabetes lainnya adalah: kadar kortikosteroid yang tinggi, kehamilan (diabetes gestasional) yang akan hilang setelah melahirkan, obat-obatan yang dapat merusak pankreas dan racun yang mempengaruhi pembentukan atau efek dari insulin. (Guyton dan Hall, 2012).

2.2.1. Kriteria Diagnosis DM

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan pemeriksaan glukosa darah puasa, glukosa darah *postprandial* dan hemoglobin glikosilat (HbA1c). Seseorang dapat didiagnosis diabetes jika Pemeriksaan konsentrasi glukosa plasma puasa (8 jam) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), ada gejala klinis hiperglikemi/keluhan klasik diabetes melitus dan kadar glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dL, setelah ingesti 75 g glukosa setelah 2 jam ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau hemoglobin glikosilat (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) menggunakan metode standar NGSP. (American Diabetes Association ,2016)

2.2.2. Tipe DM

a. DM Tipe 1

Pada tipe ini terdapat destruksi sel beta yang diperantarai oleh sistem imun (autoimun) maupun idiopatik menyebabkan produksi insulin berkurang mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Proporsi DM Tipe 1 kurang lebih 5-10% dari seluruh penderita diabetes. Disebut juga *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (American Diabetes Association , 2016).

b. DM Tipe 2

Pada diabetes mellitus tipe 2 terdapat insensitivitas sel terhadap insulin yang menyebabkan hiperglikemi. Kadar insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin masih tetap diproduksi, maka diabetes mellitus tipe II disebut Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (American Diabetes Association , 2016).

2.2.3. Patogenesis Diabetes

a. Diabetes Tipe 1

Diabetes ini terjadi akibat destruksi autoimun sel beta. Terdapat tiga mekanisme yang berperan dalam destruksi sel islet: kerentanan genetik, autoimunitas, dan gangguan lingkungan. Kerentanan genetik berkaitan dengan alel spesifik kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas II dan lokus genetik lain yang menyebabkan seseorang rentan terhadap timbulnya autoimunitas terhadap sel beta ditambah reaksi autoimun timbul secara spontan atau dipicu oleh suatu kejadian di lingkungan yang mengubah sel beta sehingga menjadi imunogenik. (Robbins et al., 2007).

Meskipun onset klinis diabetes mellitus tipe 1 bersifat mendadak, kenyataannya penyakit ini terjadi akibat serangan autoimun kronis terhadap sel beta yang berlangsung lama sebelum timbul gejala klinis. Berbagai auto-antibodi terhadap antigen sel Langerhans muncul usia 9 bulan dan terdapat pada 80% pasien dengan diabetes onset baru. Pada 10% hingga 20% penderita diabetes tipe 1 juga menderita penyakit autoimun spesifik seperti tiroiditis Hashimoto, Graves, Addison, atau anemia pernisiiosa. Belakangan ini telah dibuktikan bahwa terapi imunomodulatorik dan imunosupresif pada hewan percobaan dan anak penderita diabetes tipe 1 dapat menghilangkan penyakit tersebut. (Robbins et al., 2007).

Serangan lingkungan dapat memicu autoimunitas dengan merusak sel beta. Pengamatan epidemiologis mengisyaratkan bahwa virus dapat menjadi pemicu. Beberapa virus dilaporkan berkaitan dengan diabetes tipe 1, yaitu coxsackievirus B, parotitis, campak, rubella, dan mononucleosis infeksiosa.

Dalam pandangan lain virus tidak memacu autoimunitas, tetapi memperkuat kumpulan sel T autoreaktif yang sudah ada (Guyton dan Hall, 2012)

b. Diabetes Tipe 2

Pada tipe ini tidak ada bukti bahwa mekanisme autoimun berperan, tetapi faktor genetiklah yang berperan lebih penting. Pada awal perjalanan diabetes tipe 2, sekresi insulin tampaknya normal dan kadar insulin plasma tidak berkurang bahkan kadar insulin dapat melonjak untuk mengompensasi resistensi insulin. Namun, pada perjalanan penyakit selanjutnya, terjadi defisiensi absolute insulin yang ringan sampai sedang. (Robbins et al., 2007).

Pada resistensi insulin awal, terjadi peningkatan kompensatorik massa sel beta dan produksi insulinnya, namun pada perjalanan penyakit selanjutnya menyebabkan kehilangan 20% hingga 50% sel beta, tetapi jumlah ini belum dapat menyebabkan kegagalan dalam sekresi insulin yang dirangsang glukosa tetapi terjadi gangguan pengenalan glukosa oleh sel beta. Pada penelitian terakhir mengenai dasar molekular gangguan dalam pengenalan glukosa oleh sel beta menunjukkan adanya satu protein mitokondria yang memisahkan respirasi biokimia dari fosforilasi oksidatif (sehingga menghasilkan panas, bukan ATP). Protein ini disebut *uncoupling protein 2* (UCP2), diekspresikan pada sel beta. Kadar UCP 2 intrasel yang tinggi melemahkan respons insulin, sedangkan kadar yang rendah memperkuatnya. Oleh karena itu, dihipotesiskan bahwa peningkatan kadar UCP2 intrasel yang tinggi melemahkan respon insulin, sedangkan kadar yang rendah memperkuatnya (Robbins et al., 2007).

Resistensi insulin dapat terjadi di tingkat reseptor insulin atau di salah satu jalur sinyal (pascareseptor) yang diaktifkan oleh pengikatan insulin ke reseptornya. Obesitas berkaitan dengan resistensi insulin walaupun tidak terjadi diabetes. (Robbins et al., 2007).

Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2, terdapat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepar yang berlebihan, dan metabolisme lemak abnormal. Faktor utama yang menyebabkan diabetes mellitus adalah resistensi insulin, yaitu menurunnya kemampuan insulin untuk bekerja pada jaringan tubuh khususnya otot, hepar, dan jaringan lemak. Pada sebagian besar kasus juga disebabkan oleh sekresi insulin oleh sel beta pankreas berkurang. Pada faktor herediter sering kali disebabkan oleh peningkatan kerentanan sel-sel beta pankreas terhadap penghancuran oleh virus atau mempermudah perkembangan antibodi autoimun dalam merusak sel-sel beta pankreas (Guyton dan Hall, 2012)

Hiperglikemia merupakan suatu keadaan abnormal ketika kadar glukosa dalam darah ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) efek yang tidak terkontrol dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner), mata (dapat terjadi kebutaan), ginjal (dapat terjadi gagal ginjal), syaraf (dapat terjadi stroke) (WHO, 2016).

2.2.4. Tatalaksana DM

Untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut perlu dilakukan tatalaksana yang baik. Tatalaksana Diabetes Melitus terdiri dari:

a. Edukasi

Diabetes tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang diabetes memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Tim kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi.

(Ndraha, 2014)

b. Terapi gizi medis (TGM)

Perencanaan Makan Terapi Gizi Medis (TGM) merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan TGM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain dan pasien itu sendiri). *American Diabetes Association* menyebutkan bahwa perencanaan makan pada pasien diabetes meliputi: memenuhi kebutuhan energi pada pasien Diabetes Melitus, terpenuhinya nutrisi yang optimal seperti vitamin dan mineral, mencapai dan memelihara berat badan yang stabil, menghindari makanan yang mengandung lemak, karena pada pasien Diabetes Melitus jika serum lipid menurun maka resiko komplikasi penyakit makrovaskuler akan menurun, serta mencegah level glukosa darah naik, karena dapat mengurangi komplikasi yang dapat ditimbulkan dari Diabetes Melitus. (Ndraha, 2014)

c. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari - hari dan latihan jasmani secara teratur (3 - 4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu

pilar dalam pengelolaan Diabetes Melitus. Kegiatan sehari - hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Selain untuk menjaga kebugaran juga, latihan jasmani dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti: jalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Pasien yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi Diabetes Melitus dapat dikurangi. (Ndraha, 2014)

d. Intervensi farmakologis

Pengobatan diabetes secara menyeluruh mencakup diet yang benar, olah raga yang teratur, dan obat - obatan yang diminum atau suntikan insulin. Pasien Diabetes tipe 1 mutlak diperlukan suntikan insulin setiap hari. Pasien Diabetes tipe 2, umumnya pasien perlu minum obat antidiabetes secara oral atau tablet. Pasien diabetes memerlukan suntikan insulin pada kondisi tertentu, atau bahkan kombinasi suntikan insulin dan tablet. (Ndraha, 2014)

e. Monitoring keton dan gula darah

Merupakan pilar kelima yang dianjurkan kepada pasien Diabetes Melitus. Monitor level gula darah sendiri dapat mencegah dan mendeteksi kemungkinan terjadinya hipoglikemia dan hiperglikemia

dan pasien dapat melakukan keempat pilar diatas untuk menurunkan resiko komplikasi dari Diabetes Melitus (Ndraha, 2014).

2.3. Kadar Glukosa Darah Pada Tikus

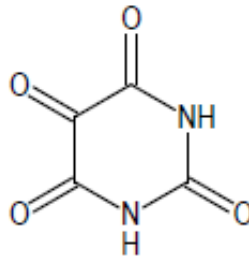
Glukosa darah merupakan jumlah kandungan glukosa pada sampel darah yang biasanya memiliki satuan mg/dL atau mmol/L. Kadar glukosa akan meningkat ketika mengonsumsi gula termasuk karbohidrat. Makanan tersebut dalam tubuh akan dipecah menjadi senyawa-senyawa yang lebih sederhana sehingga mudah diserap dalam tubuh dengan bantuan insulin. Glukosa memberikan lebih dari 80% hasil akhir dari pencernaan karbohidrat (Powers, 2008).

Pada tikus wistar kondisi normal memiliki kadar glukosa darah puasa 71.17 - 111.7 mg/dl (3.95-6.2) mmol/L dan kadar glukosa darah pos prandial 101.8 - 142.34 mg/dl (5.65-7.9) mmol/L. (Wang, 2010). Sedangkan dalam penelitian yang lainnya setelah tikus dipuasakan selama 16 jam kadar glukosa darahnya 87 mg/dl (4,83 mmol/L) (Kale, 2009). sedangkan kadar glukosa darah acak sebesar 117,06 mg/dl. (Brăslăsu, 2007).

2.4. Aloksan

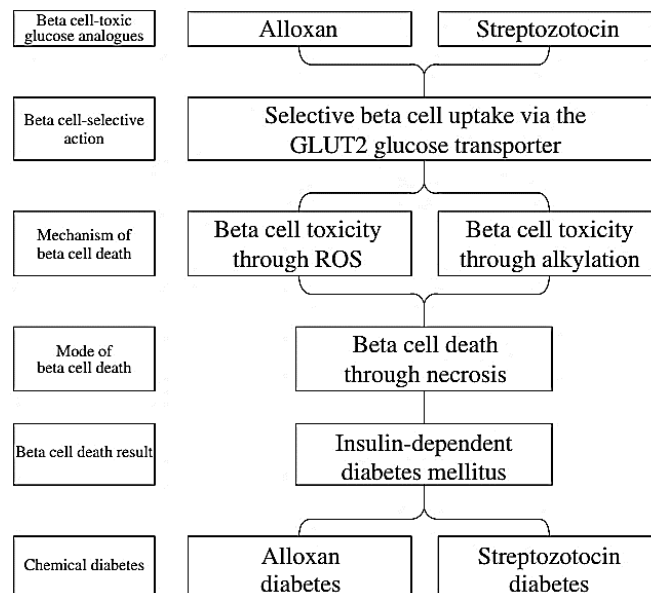
Aloksan merupakan salah satu senyawa toksin yang mampu mengkondisikan diabetes pada hewan coba karena akan mengakibatkan kerusakan sel β pankreas dan akan menimbulkan DM. Aloksan ini dapat larut dalam air maupun alkohol. Aloksan dengan nama lainnya 2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil (Gambar 2.4). Aloksan mudah masuk ke pankreas karena struktur kimianya yang mirip glukosa, sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan

secara intravena, intraperitoneal, maupun subkutan. Dosis intravena yang digunakan umumnya 65 mg/kg BB, sedangkan untuk dosis intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya yaitu untuk intraperitoneal 150mg/kgBB. (Nugroho, 2006).



Gambar 2.3. Struktur Kimia Aloksan (Nugroho, 2006)

Mekanisme kerja aloksan dalam merusak sel β pankreas karena menimbulkan keadaan stres oksidatif dan menghambat proses glukokinase. Aloksan akan masuk ke dalam sel β pankreas di transportasi oleh GLUT2 dan tereduksi, menjadi asam dialurat. Asam dialurat akan teroksidasi kembali menjadi aloksan. Proses ini menghasilkan siklus redoks yang menghasilkan senyawa radikal peroksida. Senyawa radikal peroksida ini dapat melepaskan ion Fe^{3+} dari senyawa ferritin dan mereduksinya menjadi ion Fe^{2+} . Adanya ion Fe^{2+} dan senyawa hidrogen peroksida ini akan membentuk senyawa radikal hidroksil (OH^\cdot) yang sangat reaktif. Radikal hidroksil ini mampu merusak susunan DNA sel yang pada akhirnya menimbulkan gangguan terhadap metabolisme sel. Peningkatan radikal hidroksil yang sangat reaktif ditambah dengan kerusakan membran sel inilah yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.4. Mekanisme Kerja Aloksan (Lenzen, 2008)

Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan juga dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β pankreas. Efek tersebut diikuti oleh influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma, sehingga konsentrasi insulin meningkat sangat cepat lalu kemudian turun hingga mengakibatkan kerusakan sel. Selain kedua faktor tersebut diatas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi pada sel β pankreas. (Nugroho, 2006; Lenzen, 2008)

Aloksan dalam merusak sel β pankreas bersifat reversible terutama di dalam reaksi redoksnya tetapi hal ini hanya berlangsung dalam jangka waktu 12-48 jam setelah pemberian secara parenteral, setelah itu tikus akan mengalami kondisi permanen. Hal lain yang dapat membuat tikus kembali

normal jika dosis yang diberikan tidak adekuat atau setelah pemberian aloksan tikus diterapi dengan insulin. (Ienzen, 2008; Jain, 2011)

2.5. Peran Ketepeng Cina dalam memperbaiki kerusakan sel β pankreas

Flavonoid, saponin dan tanin dalam ketepeng cina mampu mengatasi efek aloksan pada pankreas. Flavonoid menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin dan *mimetic insulin Agent*, selain itu kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS. Flavonoid, terutama quercetin merupakan penghambat yang kuat terhadap GLUT-2 pada absorpsi. Mekanisme penghambatan ini bersifat non-kompetitif. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun selain itu flavonoid juga menghambat α -glucosidase di usus. (Jian Song *et al*, 2002; Goutam, 2011)

Tanin bekerja sebagai *free radical scavenger* dengan mengaktivasi enzim anti oksidan. Selain itu tanin memperlambat pencernaan karbohidrat dengan cara membentuk kelat dengan nutrient dan bersama flavonoid menghambat enzim pencernaan glukosa yaitu α -amylase dan α -glucosidase. Selain itu tanin juga menstimulasi peningkatan *glucose transport* yang cara kerjanya mirip seperti insulin dan menstimulasi fosforilasi protein faktor *Insulin-mediated glucose transport pathway* (Kumari, 2012; Xueqing Liu *et al.*, 2005)

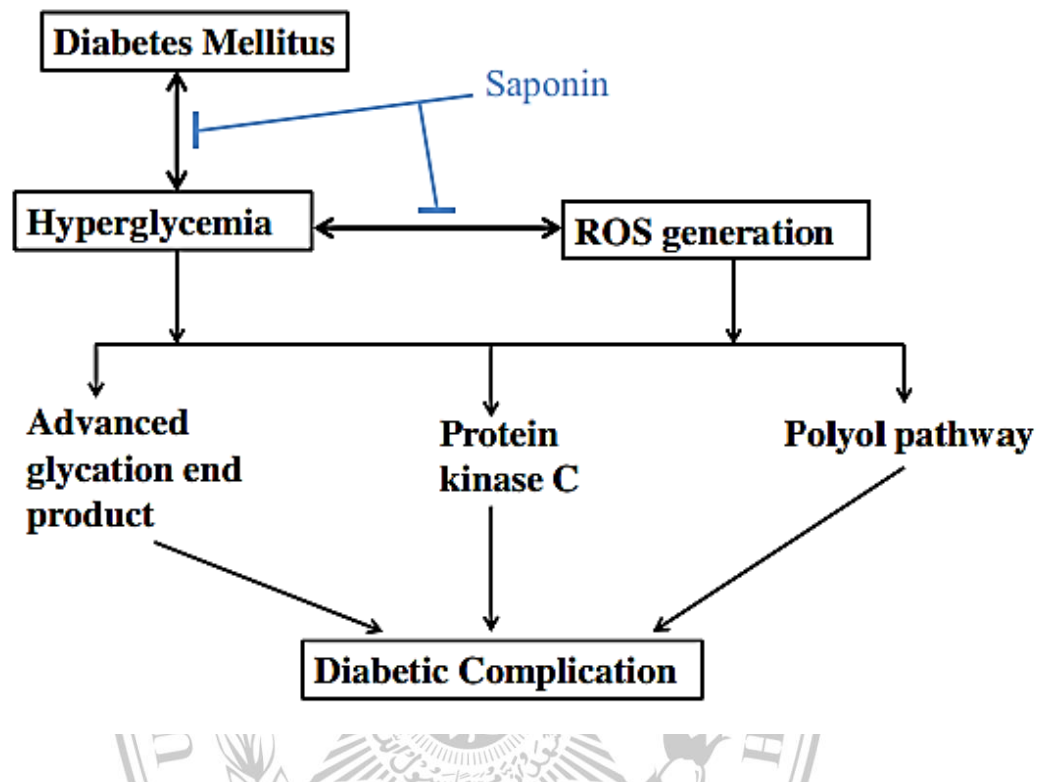
Saponin bekerja memodulasi kalsium pada sel β -pankreas dan sedikit menghambat *adrenaline* dan *calcium channel blocker* sehingga dapat mengembalikan sel β -Pankreas yang atrofi serta meningkatkan produksi

insulin endogen dan kadarnya di plasma. Ini terjadi karena dalam beberapa penelitian secara *in vivo* maupun *in vitro* *adrenaline* menurunkan sekresi insulin di pankreas, meskipun mekanismenya belum jelas. Saponin juga menurunkan kadar hiperglikemia dengan mengembalikan respon dan sensitifitas insulin. (Koneri, 2014; Zheng.et al ,2012; Elekofehinti, 2013; Kwon, 2012; Denga, 2012; Bhavsar, 2009)

Saponin juga bekerja menghambat ROS dengan membentuk kelat dengan logam penyebab radikal bebas secara non enzimatik. Hal ini terjadi karena saponin yang memiliki banyak rangkaian -OH berperan meningkatkan aktivitas antioksidan dan pembentukan radikal bebas. Secara enzimatik saponin menginduksi katalisator antioksidan dan *superoxide dismutase* (SOD) yang mana pada tikus diabetes jumlahnya menurun atau sangat sedikit. (Elekofehinti, 2013)

Saponin memiliki aktifitas antidiabet dengan bekerja memodulasi kalsium pada sel β -pankreas dan sedikit menghambat *adrenaline* dan *calcium channel blocker* sehingga dapat mengembalikan sel β -Pankreas yang atrofi serta meningkatkan produksi insulin endogen dan meningkatkan glikogen hepar dan menurunkan kemungkinan *hyperinsulinemia*. Selain itu saponin juga bekerja menghambat ROS dan menurunkan kadar hiperglikemia dengan : mengembalikan respon dan sensitifitas insulin, meningkatkan kadar insulin di plasma, menginduksi sekresi insulin di Pankreas, menghambat enzim disakarida, meningkatkan sintesa *glycogen*, menurunkan gluconeogenesis, menghambat *glucosidase*, menginhibisi mRNA *glycogen phosphorylase* dan *glucose 6 phosphatase*, meningkatkan ekspresi Glut4 (Koneri, 2014;

Zheng.et al ,2012; Elekofehinti, 2013; Kwon, 2012; Denga, 2012; Bhavsar, 2009)



Gambar 2.5 Mekanisme kerja Saponin (Elekofehinti, 2015)

Saat kondisi hiperglikemia memicu kerusakan mitokondria pada sel sehingga memicu timbulnya *Reactive Oxygen Species*(ROS), glukosa dapat bereaksi secara non enzymatic dengan asam amino bebas menghasilkan *advanced glycation end product* (AGE), hiperglikemia dapat meningkatkan produksi *Diacylglycerol* (DAG) dan kenaikan DAG akan mengaktifkan aktivitas *Protein Kinase C* (PKC). *Polyol pathway* meningkat aktivitasnya diakibatkan oleh ROS meningkatkan enzim aldose reduktase. AGE, PKC dan jalur poliol menyebabkan kerusakan jaringan dan pembuluh darah yang mengakibatkan komplikasi DM

2.6. Tikus Wistar

Secara umum tikus strain wistar (*Rattus Norvegicus*) merupakan tikus laboratorium dan sudah sering digunakan oleh para ilmuwan di dunia. tikus yang berasal dari ordo *Rodentia* dan *family Muridae* pertama kali digunakan untuk penelitian pada 1800-an. Strain ini dikembangkan untuk memnuhi

kriteria penelitian seperti nutrisi, hormon, genetik yang direkayasa agar efisien dalam reproduksi biaya, serta DNA yang mendekati DNA manusia. (Alexandru, 2011)

Tikus ini memiliki karakteristik rambut yang pendek, ekor yang panjang telinga yang tertarik keluar, setiap kaki memiliki lima jari. Tikus ini memiliki pandangan yang kurang baik dalam sensori. Usia maksimal tikus ini berkisar 2,5 sampai 3,5 tahun (Alexandru, 2011)



Gambar 2.6 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) (Alexandru, 2011)